

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

L13 ANSWER 43 OF 54 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS

AN 1977:111191 CAPLUS

DN 86:111191

TI Cinnamic acid-containing sun protectant for human skin

IN Moeller, Hinrich; Thimm, Hans J.

PA Henkel und Cie. G.m.b.H., Fed. Rep. Ger.

SO Ger. Offen., 11 pp.

CODEN: GWXXBX

DT Patent

LA German

FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	DE 2529511	A1	19770120	DE 1975-2529511	19750702
	NL 7606344	A	19770104	NL 1976-6344	19760611
	BE 843536	A1	19761229	BE 1976-168418	19760629
	CH 600881	A	19780630	CH 1976-8447	19760701
	FR 2315908	A1	19770128	FR 1976-20329	19760702
	FR 2315908	B1	19800411		
PRAI	DE 1975-2529511		19750702		

AB Antiinflammatory sun-protective compns. for human skin contain 1-10% of a UV light-filtering substance and 1-10% of a cinnamic acid ester (PhCH:CHCO₂R, R = C₁-6 alkyl). For example, 40g Et cinnamate (I) [103-36-6] and 40 g 2-ethylhexyl p-methoxycinnamate [5466-77-3] were suspended in 100 g paraffin oil by warming, and 300 g lecithin-contg. vegetable oil, 400 g olive oil, 100 g iso-Pr myristate, and 100 g purcillin oil were mixed with the suspension to give a sun-protecting oil. I and Me cinnamate [103-26-4] administered orally to rats inhibited dextran edema by 37 and 35%, resp., UV edema in hairless mice by 71 and 68%, resp., after 63 h. UV erythema was inhibited 55 and 54% by 5% tinctures of these compds., resp.

DERWENT-ACC-NO: 1977-03941Y

DERWENT-WEEK: 197703

COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION
LTD

TITLE: Sunscreen compsn. contg. an alkyl
cinnamate - as
antiburning agent plus usual UV filters

PATENT-ASSIGNEE: HENKEL & CIE
GMBH[HENK]

PRIORITY-DATA: 1975DE-2529511 (July 2, 1975)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	
LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
BE 843536 A	December 28, 1976	N/A
000	N/A	
CH 600881 A	June 30, 1978	N/A
000	N/A	
DE 2529511 A	January 20, 1977	N/A

000	N/A		
FR 2315908 A		March 4, 1977	N/A
000	N/A		
NL 7606344 A		January 4, 1977	N/A
000	N/A		

INT-CL (IPC): A61K007/42

ABSTRACTED-PUB-NO: BE 843536A

BASIC-ABSTRACT:

Sunscreening compsns. for use on the body contain the usual UV filters (I) and additionally a 1-6C alkyl cinnamate (II), esp. ethyl cinnamate. Typically (I) and (II) are both 1-10 esp. 2-6 % of the compsn.

(II) are antiinflammatories and protect against Sunstroke. Thus it is possible to use (I) which do not absorb all the light which is responsible for tanning (and simultaneously for erythema).

A suitable (I) is 3-(p-methylbenzylidene)-O,

L-campher. In an example 40g this
cpd. and 50g ethyl cinnamate were combined with
720g usual ointment base
components, then blended with water, borax and
methyl p-hydroxybenzoate to give
an anti-sunburn creax.

DERWENT-CLASS: D21 E14 E17

CPI-CODES: D09-E; E10-G02F;

----- KWIC -----

Basic Abstract Text - ABTX (1):

Sunscreening compsns. for use on the body contain
the usual UV filters (I)
and additionally a 1-6C alkyl cinnamate (II), esp.
ethyl cinnamate. Typically
(I) and (II) are both 1-10 esp. 2-6 % of the compsn.



①

CH PATENTSCHRIFT A5

⑪

600 881

B

- ① Gesuchsnummer: 8447/76
- ⑥ Zusatz zu:
- ⑥ Teilgesuch von:
- ② Anmeldungsdatum: 1. 7. 1976, 18 h .
- ③ ③ ③ Priorität: Bundesrepublik Deutschland, 2. 7. 1975 (2529511)



- Patent erteilt: 31. 12. 1977
- ④ Patentschrift veröffentlicht: 30. 6. 1978

- ⑤ Titel: **Sonnenschutzmittel für die menschliche Haut**

- ⑦ Inhaber: Henkel Kommanditgesellschaft auf Aktien, Düsseldorf-Holthausen
(Bundesrepublik Deutschland)

- ⑦ Vertreter: Bovard & Cie, Bern

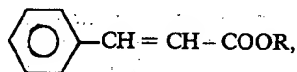
- ⑦ Erfinder: Dr. Hinrich Möller, Düsseldorf-Benrath, und Dr. Hans-Joachim Thimm,
Hilden (Bundesrepublik Deutschland)

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Sonnenschutzmittel für die menschliche Haut auf Basis einer Kombination von UV-Filtersubstanzen und als Entzündungshemmer wirkenden Zimtsäureestern.

Es ist bereits bekannt, in Sonnenschutzmitteln für die menschliche Haut als UV-Filtersubstanzen die unterschiedlichsten chemischen Verbindungen einzusetzen, die die Erythem-erzeugenden Strahlen mit Wellenlängen von 285–320 nm möglichst weitgehend absorbieren. Da die menschliche Haut das Erythembildungsmaximum unter Einwirkung von Sonnenstrahlen des Wellenlängenbereiches um ca. 308 nm aufweist, sollten die Extinktionsmaxima guter kosmetischer UV-Filtersubstanzen gleichfalls bei dieser Wellenlänge liegen. Da aber die Strahlung dieses Wellenlängenbereiches auch die langanhaltende indirekte Pigmentierung auslöst, muss zur Erzielung der erwünschten Hautbräunung noch ein Teil dieser Strahlen in die Haut gelangen, so dass das Auftreten eines Sonnenbrandes nicht vollständig vermieden werden kann.

Es bestand daher die Aufgabe, Zusatzmittel aufzufinden, die es ermöglichen, den auch bei Anwendung von Sonnenschutzmitteln mit einem Gehalt an UV-Filtersubstanzen auftretenden Sonnenbrand wirkungsvoll zu verringern, ohne die für die Hautbräunung erforderlichen Strahlen vollständig zu absorbieren.

Diese Aufgabe wurde durch das erfindungsgemäße Sonnenschutzmittel gelöst, das neben üblichen UV-Filtersubstanzen zusätzlich Zimtsäureester der Formel



in der R einen Alkylrest mit 1–6 Kohlenstoffatomen darstellt, enthält.

Als geeignete Zimtsäureester sind der Zimtsäuremethylester, Zimtsäureäthylester, Zimtsäurepropylester, Zimtsäureisopropylester, Zimtsäure-n-butylester, Zimtsäureisobutylester, Zimtsäure-sec.-butylester, Zimtsäure-tert.-butylester, Zimtsäure-1-, Zimtsäure-2-, Zimtsäure-3-hexylester, Zimtsäureisohexylester, Zimtsäure-2-äthyl-butylester zu nennen. Besondere Bedeutung kommt dabei dem Zimtsäureäthylester aufgrund seiner stärksten erythemhemmenden Wirkung zu.

Als kosmetische UV-Filter sind die im erfindungsgemäßen Mittel enthaltenen Zimtsäureester im Gegensatz zu den kernsubstituierten Zimtsäurederivaten nicht geeignet, da ihr Absorptionsmaximum bei 270 nm liegt. Durch ihre ausgeprägten UV-erythemhemmenden Eigenschaften sind die beschriebenen Zimtsäureester jedoch in der Lage, den Sonnenbrand, der auch bei Anwendung von Sonnenschutzmitteln mit UV-Filterstoffen auftritt, wirksam zu verringern, ohne das für die Hautbräunung erforderliche UV-Licht zu absorbieren. Eine Kombination der beschriebenen Zimtsäureester mit üblichen UV-Filtersubstanzen oder gegebenenfalls auch abdeckenden Substanzen ist daher für die gefahrlose Hautbräunung das ideale Sonnenschutzmittel.

Die im erfindungsgemäßen Mittel enthaltenen Zimtsäureester sind literaturbekannte Verbindungen. Ihre Herstellung kann nach allgemein bekannten Verfahren, z. B. durch Umsetzung von Zimtsäurechlorid mit den entsprechenden Alkoholen, erfolgen.

Bei dem Einsatz in Sonnenschutzmitteln, die zur Verhütung des Sonnenbrandes dienen, werden die beschriebenen Zimtsäureester in Kombination mit üblichen UV-Filtersubstanzen benutzt, wie zum Beispiel

p-Aminobenzoesäureäthylester,
-propylester,
-butylester,

-isobutylester,
-monoglycerinester,
p-Dimethylaminobenzoesäureäthylester,
-amylester,

5 p-Diäthylaminobenzoesäureäthylester,
-amylester,
Salicylsäuremethylester,
-homomethylester,
-äthylenglykolester,

10 -glycerinester,
-2-äthylhexylester,
-tert.-butylester,
-bornylester,
-phenylester,

15 Triäthanolammoniumsalz der Salicylsäure,
Anthraniolsäuremethylester,
-bornylester,
p-Methoxyzimtsäure-3-äthoxyäthylester,
-2-äthylhexylester,

20 p-Acetamidozimtsäure-isopropylester,
2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon,
2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon,
2-Hydroxy-4-n-octoxybenzophenon,
4-Phenylbenzophenon,

25 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure,
4-Phenylbenzophenon-2-carbonsäureisooctylester,
7-Äthylamino-4-methylcumarin,
7,8-Dihydroxycumarin,
6,7-Dihydroxycumarin,

30 7-Hydroxycumarin,
4-Methyl-7-hydroxycumarin,
2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure,
Natrium-3,4-dimethoxyphenylglyoxylat,
Butylbenzalacetone,

35 Benzalacetophenon,
3-Benzyliden-D,L-campher,
3-(p-Methylbenzyliden)-D,L-campher und Urocaninsäure.

Bevorzugte Kombinationen für das erfindungsgemäße

40 Sonnenschutzmittel stellen solche von Zimtsäureäthylester mit den als UV-Filtersubstanzen wirkenden p-Methoxyzimtsäure-2-äthylhexylester, 3-(p-Methylbenzyliden)-D,L-campher, p-Dimethylamino-benzoesäure-2-äthylhexylester dar.

45 Bei dem Einsatz als entzündungshemmende Substanzen können die Zimtsäureester in übliche wässrige, alkoholische, emulsionsartige, ölige oder pastöse Sonnenschutzmittel auf Basis von UV-Filtersubstanzen eingearbeitet werden, beispielsweise in Mengen von 1 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 2 bis 6 Gewichtsprozent, bezogen auf den gesamten Ansatz des Sonnenschutzmittels. Die Menge der UV-Filtersubstanzen beträgt im erfindungsgemäßen Sonnenschutzmittel beispielsweise 1 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 2 bis 6 Gewichtsprozent, bezogen auf das gesamte Sonnenschutzmittel.

Die nachfolgenden Beispiele sollen den Gegenstand der Erfindung näher erläutern.

Die nachfolgenden Ausführungen sollen die entzündungshemmenden Eigenschaften der im erfindungsgemäßen Mittel 60 enthaltenen Zimtsäureester sowie deren Eignung für Sonnenschutzmittel aufzeigen.

Als Versuchssubstanzen für die Tests dienten:

A: Zimtsäureäthylester

65 B: Zimtsäuremethylester

Als Prüfung zur Beurteilung der Verbindungen bezüglich ihrer Eignung zur Hemmung der durch einen Sonnenbrand

hervorgerufenen Entzündungen wurde der Rattenpfötchen-Test verwendet, wie er von F. Kemper in der Zeitschrift «Arzneimittelforschung» 10 (1960), Seite 777 beschrieben ist. Zur Erzeugung des Ödems wurde den Versuchstieren 0,1 ml 6 gew. %ige Dextranlösung in die rechte Hinterpfote ca. 5 mm tief zwischen der zweiten und dritten Zehe injiziert. Während den Kontrolltieren nur die Dextranlösung verabfolgt wurde, erhielten die Versuchstiere 30 Minuten vor deren Injektion die Prüfsubstanzen in der in der Tabelle angegebenen Menge per os verabreicht. Das Volumen der Pfoten wurde mit dem von F. Kemper und G. Amelin in der «Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin» 131 (1959), Seite 407 näher beschriebenen elektrischen Volumen-Messgerät bestimmt. Die Messungen erfolgten 30 Minuten vor Injektionen der Dextranlösung, d. h. zur Zeit der Verabreichung der Prüfsubstanzen an die Versuchstiere und 30 Minuten nach der Injektion der Dextranlösung. Zum Vergleich wurde stets die linke unbehandelte Pfote zu den genannten Zeiten mitgemessen. Aus den Werten für die Schwellung bei Tieren, die mit der Prüfsubstanz behandelt worden waren und unbehandelten Tieren 30 Minuten nach der Dextraninjektion errechnete sich der Grad der Hemmung des Ödems in Prozent derjenigen Schwellung, die bei Tieren auftrat, die keine Prüfsubstanz erhalten hatten.

Aufgrund allgemeiner Erfahrungen können die Ergebnisse des Rattenpfötchen-Tests als Grundlage für die Beurteilung einer Verbindung als Sonnenbrandbekämpfungsmittel dienen. Ferner wurde ein UV-Test an haarlosen Mäusen durchgeführt, der gleichfalls eine Aussage über die Brauchbarkeit der Substanzen als Sonnenbrandbekämpfungsmittel gestattet. Die haarlosen Mäuse wurden am Rücken mit einer UV-Lampe aus 60 cm Entfernung 30 Minuten lang bestrahlt, wodurch eine Hautentzündung ausgelöst wurde. Bei den Versuchstieren erfolgte die Verabreichung der Prüfsubstanzen cutan als 5 gew. %ige Lösung in Vaseline im Anschluss an die Bestrahlung, während die Kontrolltiere keine Nachbehandlung erhielten. Die Dosierung der Prüfsubstanzen war die gleiche wie im Rattenpfötchen-Test. Der Grad der Ödembildung wurde

durch Messung der Hautfaltenbreite nach 30 Stunden bestimmt. Aus dem Vergleich der Veränderung der Hautfaltenbreite durch die Bestrahlung bei behandelten Versuchstieren mit der Veränderung der Hautfaltenbreite bei Tieren, die zwar bestrahlt, aber nicht behandelt wurden, wurde der Grad der prozentualen Hemmung des Erythems bestimmt, der in der nachfolgenden Tabelle angegeben ist.

Als weitere Prüfung wurde der UV-Erythemtest an Meerschweinchen vorgenommen. Zu diesem Zweck wird der Rücken der Versuchstiere durch Scheren und Behandeln mit einer Enthaarungscreme von Haaren befreit. Die Versuchstiere werden dann 8 Minuten lang bestrahlt und im Anschluss an die Bestrahlung auf den markierten Testfeldern mit den Testlösungen oder Salben behandelt. Nach 30 Minuten erfolgt der zweite Auftrag, die dritte und die folgenden Behandlungen folgen nach jeweils 60 Minuten. Nach 6 Stunden ab Bestrahlung werden die Tiere abgewaschen, getrocknet und visuell bewertet. Die Auswertung wird am nächsten Morgen wiederholt und aus beiden Auswertungen der Mittelwert für jede Substanz berechnet. Dabei werden als bestrahlte und unbehandelte Kontrollpunkte die beiden Bestrahlungsflecken direkt hinter den Ohren gewählt. Deren Rötungsintensität wird gleich 0 gesetzt. Verschwinden der Rötung bei den behandelten Stellen wird mit Pluspunkten bis +4 (kein Fleck mehr erkennbar) und Verstärkung der Rötung mit Minuspunkten bis -4 (Blasenbildung) bewertet. Die Summe der Bewertungen aus beiden Auswertungen, ins Verhältnis gesetzt zur Tierzahl mal 4 als Höchst erreichbare (= 100%), ergibt den prozentualen Hemmwert der Substanz. Die auf diese Weise ermittelten Hemmwerte sind in nachfolgender Tabelle unter der Rubrik «UV-Erythem Meerschweinchen» aufgeführt. Die Applikation der Testsubstanzen erfolgte als 5 gew. %ige Lösung, und zwar einmal in einer Tinktur aus Äthanol, Olivenöl, Aceton 1:1:2, zum anderen in Lanolincreme. Bei den - wie vorbeschrieben - durchgeführten Untersuchungen wurden für die Prüfsubstanzen die in nachstehender Tabelle aufgeführten Werte ermittelt.

Entzündungshemmende Eigenschaften von Zimtsäurealkylestern

Substanz	Rattenpfotentest Dosis p.o. mg/kg	Dextranödem Hemmung (%)	UV-Ödem haarlose Maus Hemmung (%)		UV-Erythem Meerschw. 5% Tinktur 5% Lanolincreme Hemmung (%) Hemmung (%)	
			nach 30 h	nach 48 h		
A	1 g/kg	37	71	47	55	57
B	1 g/kg	35	68	43	54	53

Nachfolgend werden noch einige Beispiele für Ausführungsformen des erfindungsgemässen Sonnenschutzmittels mit einem Gehalt an Zimtsäurealkylestern und UV-Filtersubstanzen aufgeführt.

1. Zur Herstellung eines Sonnenschutzöls werden

40 g Zimtsäureäthylester

40 g p-Methoxyzimtsäure-2-äthylhexylester

unter Erwärmen feinst in 100 g Paraffinöl suspendiert, und danach wird bei ca. 25°C mit den folgenden weiteren Bestandteilen

300 g lecithinhaltiges Pflanzenöl

400 g Olivenöl

100 g Isopropylmyristinat

100 g Purcellinöl

innigst vermischt.

2. Zur Herstellung einer Sonnenschutzcreme werden

40 g Glycerinmonostearat

160 g Bienenwachs

420 g Mineralöl

50 g Ceresin

50 g einer Absorptionsbase auf Basis von Cholesterin, Bienenwachs, Stearylalkohol und Vaseline

50 g Zimtsäureäthylester

40 g 3-(p-Methyl-benzyliden)-D,L-campher

bei 65°C zusammengeschmolzen. In diese warme Mischung wird ein auf die gleiche Temperatur erwärmtes Gemisch von

247 g Wasser

13 g Borax

2 g p-Oxybenzoesäuremethylester

unter starkem Rühren eingearbeitet, und die erhaltene Creme wird bis zum Erreichen der Zimmertemperatur weiter gerührt.

3.) Zur Herstellung einer Sonnenschutzemulsion wird in ein auf ca. 80°C erwärmtes Gemisch von

20 g Glycerinmonostearat

70 g Stearinsäure

30 g Ölsäure

20 g Cetylalkohol

40 g Zimtsäureäthylester

40 g p-Dimethylamino-benzoesäure-2-äthylhexylester

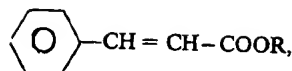
unter heftigem Rühren eine Mischung von 800 g Wasser, 10 g Glycerin und 9 g Triäthanolamin gegeben. Anschliessend wird die erhaltene Lotion kaltgerührt.

Vorstehende Emulsion lässt sich auch unter Mitverwendung eines Treibgases im Verhältnis 80 Teile Lotion:20 Teilen Treibgas in Aerosolform verpacken.

Anstelle des in den vorgenannten Rezepturen eingesetzten Zimtsäureäthylesters können auch die anderen vorstehend aufgeführten Zimtsäurealkylester verwendet werden, und an die Stelle der in den Rezepturen genannten UV-Filtersubstanzen können auch die anderen aufgeführten UV-Filtersubstanzen treten.

PATENTANSPRUCH

Sonnenschutzmittel für die menschliche Haut auf Basis von UV-Filtersubstanzen, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an Zimtsäureestern der Formel



in der R einen Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen darstellt.

UNTERANSPRÜCHE

1. Sonnenschutzmittel nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass es die Zimtsäurealkylester in einer Menge von 1 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 2 bis 6 Gewichtsprozent, und die UV-Filtersubstanzen in einer Menge von 1 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 2 bis 6 Gewichtsprozent, bezogen auf das gesamte Sonnenschutzmittel, enthält.
2. Sonnenschutzmittel nach Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es Zimtsäureäthylester enthält.
3. Sonnenschutzmittel nach Unteranspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es die Zimtsäureäthylester in Kombination mit p-Methoxyzimtsäure-2-äthylhexylester oder 3-(p-Methylbenzyliden)-D,L-campher oder p-Dimethylaminobenzoessäure-2-äthylhexylester als UV-Filtersubstanz enthält.